

AZUNOCUT/P10 30 MAY 2006

## 明細書

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンおよびその塩酸塩の製造法

## 技術分野

[0001] 本発明は、医薬の中間原料として有用な1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン[以下、構造式(II)の化合物またはドネペジルという。]および医薬として有用な1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン塩酸塩[以下、構造式(I)の化合物または塩酸ドネペジルという。]の製造法に関する。具体的には、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン[以下、構造式(III)の化合物という。]を、ラネーニッケルの存在下、接触水素化することにより、高純度の構造式(II)の化合物を製造し、さらに構造式(II)の化合物と例えれば塩酸とを反応させることにより、構造式(I)の化合物を製造することができる。なお、構造式(I)の化合物は、例えればアルツハイマー型老年痴呆等の各種老人性痴呆症、例えれば脳卒中(脳出血、脳梗塞)、脳動脈硬化症、頭部外傷等に伴う脳血管障害、例えれば脳炎後遺症、脳性麻痺等に伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚妄想状態、行動異常等の治療、予防、緩解、改善等に有効である。

## 背景技術

[0002] 構造式(I)の化合物および構造式(II)の化合物は、公知化合物であり、構造式(II)の化合物は、構造式(III)の化合物または(E)-1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジンを水素化反応に付すことにより製造することができることが知られている。また、構造式(I)の化合物は、構造式(II)の化合物を塩酸で処理することにより、製造することができることが知られている(例えれば、特許文献1、特許文献2および特許文献3参照)。

特許文献1:特開平1-79151号公報

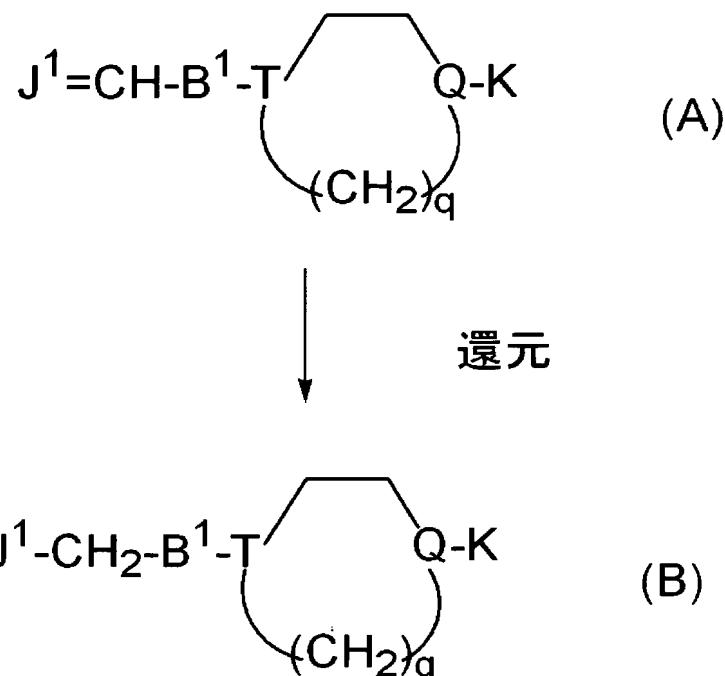
特許文献2:特許第2578475号公報

特許文献3:特開平4-187674号公報

BEST AVAILABLE COPY

[0003] 特許文献1においては、次式で示される反応式が開示されている(明細書第15頁右下欄第2行から第16頁左上欄第1行目)。

[0004] [化1]

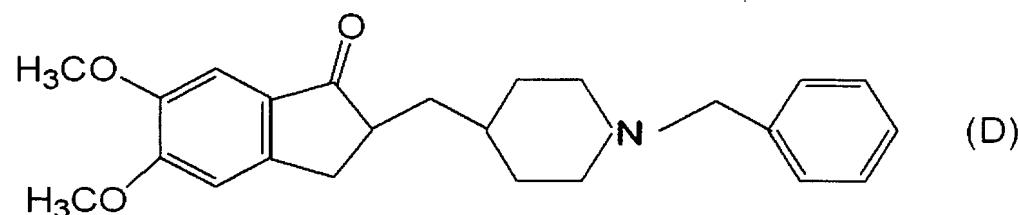
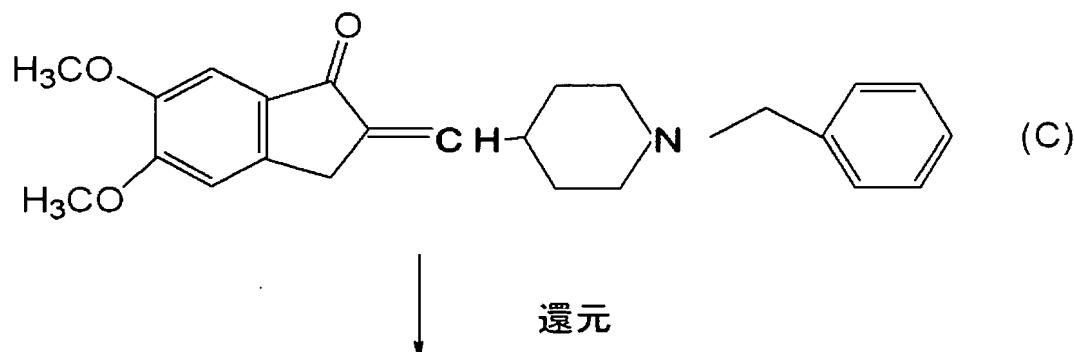


[0005] すなわち、 $J^1$ がインダノンである化合物を含む式(A)の化合物を還元して、式(B)の化合物を製造する工程が開示され、「接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。」と記載されている(明細書第16頁左上欄第11行目から第13行目)。また、ドネペジルを原料とする塩酸ドネペジルの製造方法は、構造式(II)の化合物の濃縮残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチルで処理することが例示されている(実施例4)。

[0006] しかしながら、特許文献1には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素等の接触還元に使用される触媒の例示がなされているものの、具体的な接触還元方法には何ら言及がなく、実施例において、5%ロジウム-炭素を触媒として使用する製造例(実施例1)および10%パラジウム-炭素を触媒として使用する製造例(実施例4)が開示されているのみであり、ラネーニッケルを触媒とする接触還元方法についての開示は全くなされていない。

[0007] 特許文献2においては、次式で示される反応式が開示されている(明細書第3頁第6行から第8行目)。

[0008] [化2]

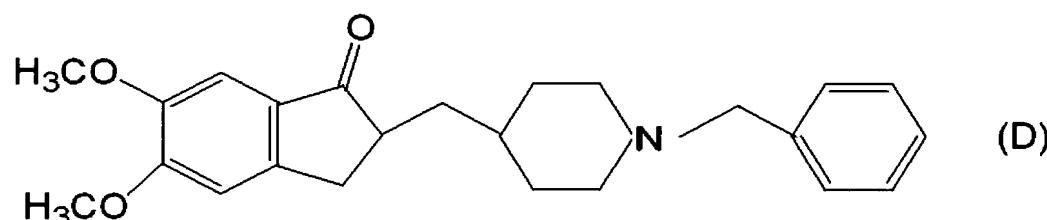
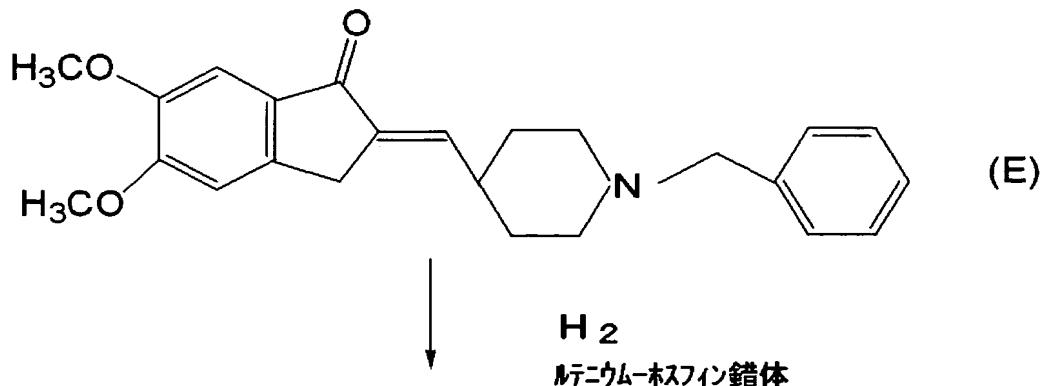


[0009] すなわち、式(C)の化合物を接触還元した目的物質である式(D)の化合物を製造する工程が開示され、「接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。」と記載されている(明細書第3頁右欄下から第6行目から下から第4行目)。ドネペジルを原料とする塩酸ドネペジルの製造方法は、ドネペジルの濃縮残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸—酢酸エチルで処理することが例示されている(製造例1)。

[0010] しかしながら、特許文献2には、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭素等の接触還元に使用される触媒の例示がなされているものの、具体的な接触還元方法は何ら言及がなく、製造例1において、10%パラジウム—炭素を触媒として使用する製造例が開示されているのみであり、ラネーニッケルを触媒とする接触還元方法の開示は全くなされていない。

[0011] 特許文献3においては、次式で示される反応式が開示されている(明細書第4頁第1行から第2行目)。

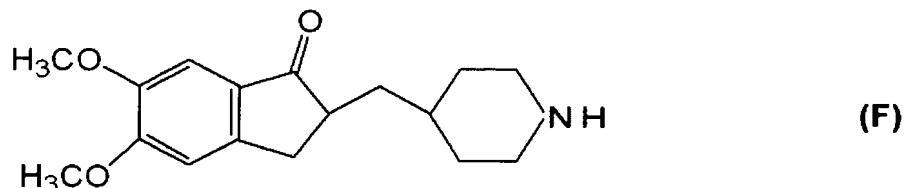
[0012] [化3]



[0013] すなわち、式(E)で表される(E)－1－ベンジル－4－[(5, 6－ジメトキシ－1－イソダノン)－2－イリデン]メチルピペリジンを、光学活性なルテニウム－ホスфин錯体触媒の存在下に不斉水素化して、光学活性な式(D)の化合物を製造する工程が開示されている。

[0014] 特許文献1および特許文献2の接触水素化による構造式(II)の化合物の生成工程では、構造式(F)

[0015] [化4]



[0016] の化合物が接触水素化反応における副生成物として生成しやすいため、次反応に付すためにはカラム精製や再結晶等の公知の精製手段を必要としている。具体的には、10%パラジウム－炭素を触媒として使用し、室温常圧下、6時間接触水素化を行った後、精製工程が設けられている。すなわち、接触水素化後、反応液から触媒

を濾別する工程、溶媒を留去する工程、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する工程および溶出画分を濃縮する工程が必要になっている。しかしながら、この方法は、収量の減少を来たしたり、精製操作が増える等の諸問題があり、構造式(II)の化合物の工業的な製造方法としては十分とは言えない。

- [0017] 特許文献1および特許文献2において、これらの精製工程は、上記不純物を除去することを目的とするものであるが、不純物がより低減され、かつ操作が簡便で工業生産に適した構造式(I)の化合物および構造式(II)の化合物の製造方法が求められている。

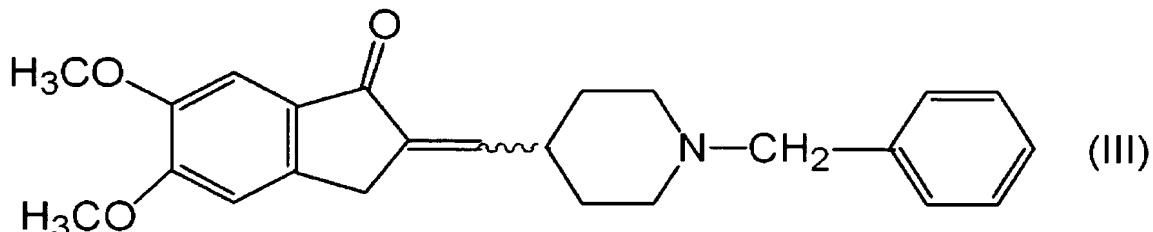
### 発明の開示

- [0018] 本発明者らは、上記課題を解決するために銳意研究した結果、触媒としてラネーニッケル触媒を使用し、構造式(III)の化合物を、緩和な条件下で接触水素化することにより、操作が簡便で、收率も良く、工業生産に適した、高純度の構造式(II)の化合物の製造方法を見出し、本発明を完成した。さらには、構造式(II)の化合物は、通常の方法で塩酸塩化することにより、容易に高純度の構造式(I)の化合物に導くことができる。

- [0019] 本発明は、

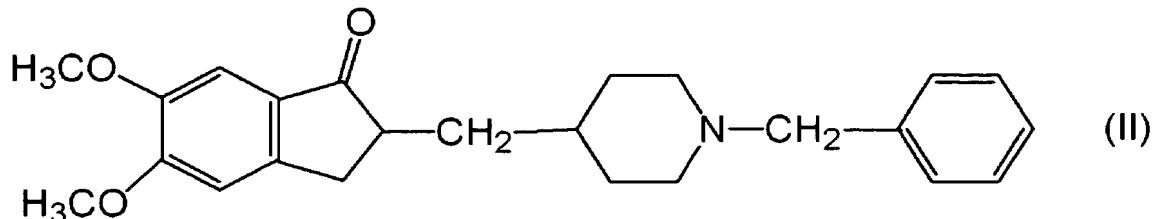
- 1) 構造式(III)

- [0020] [化5]



- [0021] の化合物[1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン]を、ラネーニッケル触媒の存在下、接触水素化することを特徴とする、構造式(II)

[0022] [化6]



[0023] の化合物[1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン]の製造法;

- 2) 接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、酢酸、酢酸エステル、エーテル、ベンゼン、ヘキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒である1)に記載の製造法;
- 3) 接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、酢酸エステル、トルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒である1)または2)に記載の製造法;
- 4) 接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒である1)ないし3)のいずれかに記載の製造法;
- 5) 接触水素化の反応溶媒が、テトラヒドロフランまたは含水テトラヒドロフランである1)ないし4)のいずれかに記載の製造法;
- 6) 接触水素化の反応溶媒が、トルエン、アルコールまたはこれらの混合溶媒である1)ないし3)のいずれかに記載の製造法;
- 7) 接触水素化が0. 05—7. 0 MPaの水素圧である1)ないし6)のいずれかに記載の製造法;
- 8) 接触水素化が0. 1—1. 5 MPaの水素圧である1)ないし7)のいずれかに記載の製造法;
- 9) 接触水素化が0. 5—1. 5 MPaの水素圧である1)ないし8)のいずれかに記載の製造法;
- 10) ラネーニッケル触媒重量比が、構造式(III)の化合物に対して、3ないし30%である1)ないし9)のいずれかに記載の製造法;
- 11) ラネーニッケル触媒重量比が、構造式(III)の化合物に対して、5ないし15%である1)ないし10)のいずれかに記載の製造法;

- 12) 接触水素化が4ないし60°Cの反応温度で行われることを特徴とする1)ないし11)のいずれかに記載の製造法;
- 13) 接触水素化が4ないし40°Cの反応温度で行われることを特徴とする1)ないし12)のいずれかに記載の製造法
- 14) 接触水素化が10ないし25°Cの反応温度で行われることを特徴とする1)ないし13)のいずれかに記載の製造法; および
- 15) 構造式(III)の化合物を、ラネーニッケル触媒の存在下、接触水素化して構造式(II)の化合物とし、次いで塩化水素または塩酸処理することを特徴とする、構造式(I)の化合物の製造法に関する。

- [0024] 次に、本発明の構造式(II)の化合物の製造法を詳細に説明する。
- [0025] 構造式(II)の化合物は、構造式(III)の化合物を、ラネーニッケル触媒の存在下、接触水素化することにより製造することができる。
- [0026] 接触水素化の反応溶媒は、接触水素化に適用できるものであれば特に制限はないが、例えば水、アルコール、酢酸、酢酸エステル、エーテル、ベンゼン、ヘキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒等が挙げられ、中でも、例えば水、アルコール、酢酸エステル、トルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒等が好ましく、さらには、例えば水、アルコール、トルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒等が好ましく、特に例えば水、テトラヒドロフラン、トルエン、メタノールまたはこれらの混合溶媒が好ましく、テトラヒドロフラン、含水テトラヒドロフラン、テトラヒドロフランとトルエンとの混合溶媒が最も好適である。上記の反応溶媒を具体的に例示すると、「アルコール」とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等を意味し、「酢酸エステル」とは、例えば酢酸メチル、酢酸エチル等を意味し、「エーテル」とは、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等を意味する。

なお、触媒をラネーニッケル水懸濁液として使用するときは、当該懸濁液が反応溶媒と均一になることが好ましく、水と均一となるような例えばアルコール等を含む溶媒とすることができます。ラネーニッケル水懸濁液を常法により溶媒置換を行うことにより、反応溶媒を例えばトルエン单一系、酢酸エチル单一系とすることができる。

[0027] 反応に使用するラネーニッケル触媒は、特に制限されないが、W1ないしW8のいずれの種類の触媒でもよい。市販のラネーニッケル触媒は、含水状態で供されてるので、通常水の重量も含めて重量比を決めることができる。

反応で使用するラネーニッケル触媒量は、特に制限されないが、その重量比が、構造式(III)の化合物に対して、例えば3ないし30%の範囲、好ましくは5ないし20%の範囲、さらに好ましくは5ないし15%の範囲であり、適宜増減して使用することができる。通常は、重量比10%前後で行うことが多い。使用する溶媒量は、特に制限されないが、構造式(III)の化合物の容量に対して、例えば7ないし30倍量、好ましくは7ないし10倍量である。

[0028] 反応に使用する水素は、特に制限されないが、水素圧が0.05—7.0MPa、0.1—1.5MPa、さらに好ましくは0.5—1.5MPaが好ましい。

[0029] 反応は、低温下に行うことにより、一層副生成物を押さえることができる。例えば4ないし60°Cの範囲で行うことができるが、40°C以下で行うことが好ましく、特に10—25°Cが好適である。反応時間は、還元条件によって異なるが、通常は4時間以内に完了する場合が多い。

[0030] 接触水素化反応終了後、触媒を反応液から濾別し、濾液を減圧下に濃縮する。接触水素化反応の溶媒として例えば酢酸エステル、エーテル、テトラヒドロフラン等を使用する場合は、得られた濃縮残渣に、例えばエタノール等を、構造式(III)の化合物の容量に対して、例えば1ないし15倍量、好ましくは例えば1ないし8倍量加えて共沸させることにより、濃縮残渣から反応溶媒を効率よく除去することができる。

[0031] 触媒を濾別した濾液、または共沸処理のため濃縮残渣にエタノールを加えた溶液は、適宜、減圧下溶媒を留去することにより溶媒量を調節し、次反応の例えば濃塩酸を用いる塩酸塩化の反応に使用することができる。

[0032] また、濾液または共沸処理のため、エタノールを含む溶液を、減圧下溶媒を留去することにより、構造式(II)の化合物を得ることができる。構造式(II)の化合物は、再結晶、カラム処理等常法により精製してもよいが、精製工程を省略して次反応に使用することもできる。

次に、構造式(II)の化合物を塩化水素または塩酸で処理することにより構造式(I)

の化合物を製造する方法について説明する。

塩酸塩化の反応溶媒は、ドネペジルの塩酸塩化に適用できるものであれば特に制限はないが、例えば水、アルコール(メタノール、エタノール等)、酢酸エステル、エーテル、ベンゼン、ヘキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ケトン(アセトン等)、アセトニトリル、ハロゲン化炭化水素(クロロホルム、ジクロロメタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、中でも、例えば酢酸エステル、ケトン、アルコール等が好ましい。

反応に使用する塩化水素または塩酸は、特に制限されないが、例えば濃塩酸、塩化水素ガス、塩化水素ガスを吸収させた溶媒、濃塩酸を溶媒に希釈させた混液のいずれでもよい。なお、塩酸は、通常、ドネペジル1当量に対して、1～2当量、好ましくは1～1.2当量使用し、反応は、ドネペジルを含む反応溶液に、通常55°C以下、好ましくは10～40°Cの範囲で、塩酸を加えることにより行われる。

具体的な塩酸塩化の製造方法を示すと、以下の方法が挙げられる。

(1) 接触水素化反応の終了した反応液から触媒を濾別し、濾液に塩化水素または塩酸を加える方法。

(2) 接触水素化反応の終了した反応液から触媒を濾別し、濾液を濃縮し、濃縮残渣(ドネペジル)を上記溶媒に溶解することにより、調製された溶液に塩化水素または塩酸を加える方法。

(3) 接触水素化反応の終了した反応液から触媒を濾別し、濾液を濃縮し、濃縮残渣(ドネペジル)を上記溶媒から再結晶等で精製し、精製されたドネペジルを上記溶媒に溶解することにより、調製された反応液に塩化水素または塩酸を加える方法。

このようにして製造されたドネペジル塩酸塩は、上記溶媒を用いて再結晶することができる。また、結晶化を促進させるために種結晶を用いたり、反応液に貧溶媒を添加することができる。当該貧溶媒としては、例えばヘキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等が挙げられ、中でも例えばヘキサン、ジイソプロピルエーテル等が好ましい。

[0033] 本発明によれば、ドネペジルおよび塩酸ドネペジルを高収率、高純度で、工業的に製造することができる。

以下、本発明の有用性を示すため、実施例および参考例における接触水素化反応後の反応溶液を下記分析条件でHPLCに付し、本発明の製造法で得られたドネペジルおよび塩酸ドネペジルの純度をHPLC相対面積値に基づき測定した。その結果を表1に示す。

[0034] [表1]

表 1

被検試料	水添反応液 純度(%)	塩酸ドネペジルまたは ドネペジル* の純度(%)
実施例 1	99.6	99.8
実施例 2	99.0	99.8
実施例 3	99.1	99.7
実施例 4	99.4	99.8
実施例 5	99.1	99.8
実施例 6	99.0	99.4
実施例 7	96.5	99.0 *
実施例 8	95.8	98.8 *
実施例 9	97.8	99.6 *
参考例 1	85.8	N. T.
参考例 2	91.5	N. T.
参考例 3	75.2	N. T.

[0035] HPLC条件

検出器:紫外線吸光光度計(検出波長:271nm)

カラム:Inertsil ODS-2, 4. 6mm φ × 150mm

移動相:アセトニトリル:水:過塩素酸(70%):1-デカンスルホン酸ナトリウム=350ml:650ml:1ml:2. 5g

流量:1. 4ml/min

カラム温度:35°C

試料:塩酸ドネペジル10mg/移動相25ml

注入量:20 μl

\*反応液の場合は、適度に希釀し注入する(例:約500倍希釀、10 μl注入)。

[0036] 上記結果から明らかのように、本発明により製造されたドネペジルおよび塩酸ドネペ

ジルは、良好な純度を有するため、カラム精製、再結晶等通常の精製処理を行うことなく、使用することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

#### [0037] [実施例]

本発明に係る化合物は、例えば以下の製造例および実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明に係る化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

#### [0038] 実施例1

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン92. 1gとラネーニッケル9gをテトラヒドロフラン(以下、THFという。)741mLに加えた。攪拌下、圧力0. 10-0. 40Mpa、温度23-38°Cにて40分水素添加した。

水素添加終了後、触媒を除去してから反応液を濃縮した。濃縮残渣にエタノール645mlを加え溶液にした後、攪拌下、結晶化を行った。結晶化したドネペジルを濾別し、乾燥してドネペジル76. 3gを得た。得られたドネペジル75. 8gをエタノール606mlに溶解し、攪拌下、反応液に濃塩酸22. 8gを加え、塩酸塩化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥して塩酸ドネペジル80. 2gを得た。<sup>1</sup>H-NMRの値は、実施例3のそれと一致した。

#### [0039] 実施例2

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン100gとラネーニッケル10gを混合溶媒(トルエン560ml:メタノール140ml)に加えた。攪拌下、圧力0. 13Mpa、温度7-8°Cにて4時間水素添加した。

水素添加終了後、触媒を除去してから反応液を濃縮した。濃縮残渣にエタノール700mlを加え、溶液にした後、攪拌下、結晶化を行った。結晶化したドネペジルを濾別し、乾燥してドネペジル76. 6gを得た。得られたドネペジル76. 5gをエタノール612mlに溶解し、攪拌下、反応液に濃塩酸23gを加え、塩酸塩化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥して塩酸ドネペジル81. 1gを得た。塩酸ドネペジルの<sup>1</sup>H-NMRの値は、実施例3のそれと一致した。

#### [0040] 実施例3

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン13gとラネーニッケル1. 3gをTHF104mlに加えた。攪拌下、圧力0. 12Mpa、温度21-25°Cにて2時間水素添加した。

水素添加終了後、触媒を除去してから反応液を濃縮した。濃縮残渣にエタノール91mlを加え溶液にした後、攪拌下、結晶化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥してドネペジル10. 4gを得た。得られたドネペジル10. 3gをエタノール83mlに溶解し、攪拌下、濃塩酸3. 1gを加え、塩酸塩化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥して塩酸ドネペジル10. 8gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1. 41-1. 51(3H, m), 1. 86-2. 10(4H, m), 2. 72-2. 76(2H), 3. 04(2H), 3. 28-3. 34(1H, m), 3. 49(2H), 3. 85(3H, s), 3. 94(3H, s), 4. 32(2H, s), 7. 05(1H, s), 7. 13-7. 14(1H, s), 7. 46-7. 53(5H, m)

#### [0041] 実施例4

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン100gとラネーニッケル10gをTHF700mlに加えた。攪拌下、圧力0. 14Mpa、温度8-10°Cにて4時間水素添加した。

水素添加終了後、触媒を除去してから反応液を濃縮した。濃縮残渣にエタノール700mlを加え溶液にした後、攪拌下、結晶化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥してドネペジル74. 9gを得た。得られたドネペジル74. 8gをエタノール598mlに溶解し、攪拌下、反応液に濃塩酸22. 5gを加え、塩酸塩化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥して塩酸ドネペジル78. 7gを得た。塩酸ドネペジルの<sup>1</sup>H-NMRの値は、実施例3のそれと一致した。

#### [0042] 実施例5

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン13gとラネーニッケル1. 3gをTHF104mlに加えた。攪拌下、圧力1. 2Mpa、温度21-25°Cにて2時間水素添加した。

水素添加終了後、触媒を除去してから反応液を濃縮した。濃縮残渣にエタノール91mlを加え溶液にした後、攪拌下、結晶化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥して

ドネペジル10.6gを得た。得られたドネペジル9gをエタノール80mlに溶解し、攪拌下、反応液に濃塩酸2.7gとエタノール10mlの混液を加え、塩酸塩化を行った。ジイソプロピルエーテル135mlを加えた後、析出した結晶を濾別し、乾燥して塩酸ドネペジル9.5gを得た。塩酸ドネペジルの<sup>1</sup>H-NMRの値は、実施例3のそれと一致した。

#### [0043] 実施例6

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン100gとラネーニッケル10gを混合溶媒(トルエン560ml:メタノール140ml)に加えた。攪拌下、圧力1.3Mpa、温度7-8°Cにて4時間水素添加した。

水素添加終了後、触媒を除去してから反応液を濃縮した。濃縮残渣にエタノール800mlを加え、溶液にした後、攪拌下、反応液に濃塩酸30.1gとエタノール20mlの混液を加え、塩酸塩化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥して塩酸ドネペジル102.8gを得た。塩酸ドネペジルの<sup>1</sup>H-NMRの値は、実施例3のそれと一致した。

#### [0044] 実施例7

メタノールを含む1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン80g(乾燥換算で65g)とラネーニッケル8gをメタノール640mlに加えた。攪拌下、圧力1.2Mpa、温度26-37°Cにて2時間水素添加した。

水素添加終了後、触媒を除去してから反応液を濃縮した。濃縮残渣にエタノール390mlを加え溶液にした後、攪拌下、結晶化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥してドネペジル56.0gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 1.23-1.38(3H, m), 1.50-1.54(1H, m), 1.66-1.70(1H, m), 1.77-1.83(2H, m), 1.99-2.06(2H, m), 2.66-2.73(2H, m), 2.88-2.93(2H, m), 3.22-3.30(1H, m), 3.51(2H, s), 3.83(3H, s), 3.91(3H, s), 7.03(1H, s), 7.12(1H, s), 7.23-7.33(5H, m)

#### [0045] 実施例8

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン65gとラネーニッケル6.5gをエタノール520mlに加えた。攪拌下、圧力1.3-

1. 4Mpa、温度24–42°Cにて2時間水素添加した。

水素添加終了後、触媒を除去してから反応液を濃縮した。濃縮残渣にエタノール390mlを加え溶液にした後、攪拌下、結晶化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥してドネペジル51. 5gを得た。ドネペジルの<sup>1</sup>H-NMRの値は、実施例7のそれと一致した。

#### [0046] 実施例9

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン65gとラネーニッケル13gを混合溶媒(酢酸エチル520ml:メタノール40ml)に加えた。攪拌下、圧力1. 4–1. 5Mpa、温度27–46°Cにて5時間水素添加した。

水素添加終了後、触媒を除去してから反応液を濃縮した。濃縮残渣にエタノール390mlを加え溶液にした後、攪拌下、結晶化を行った。析出した結晶を濾別し、乾燥してドネペジル54. 3gを得た。ドネペジルの<sup>1</sup>H-NMRの値は、実施例7のそれと一致した。

#### [0047] 参考例1

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン1gと10%パラジウムカーボン0. 1gをTHF40mlに加えた。攪拌下、室温常圧にて1時間水素添加した。

#### [0048] 参考例2

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン1gと5%ロジウムカーボン0. 1gをTHF40mlに加えた。攪拌下、室温常圧にて18時間水素添加した。

#### [0049] 参考例3

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン1gと5%ロジウムカーボン0. 1gをメタノール40mlに加えた。攪拌下、室温常圧にて22時間水素添加した。

### 産業上の利用可能性

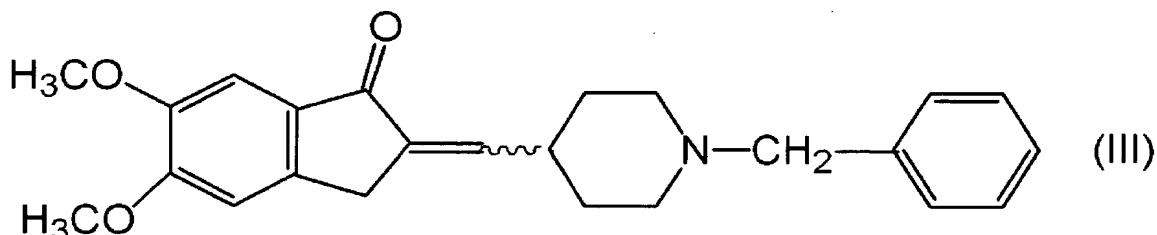
[0050] 本発明によれば、ドネペジルおよび塩酸ドネペジルを工業的に製造することができる。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 請求の範囲

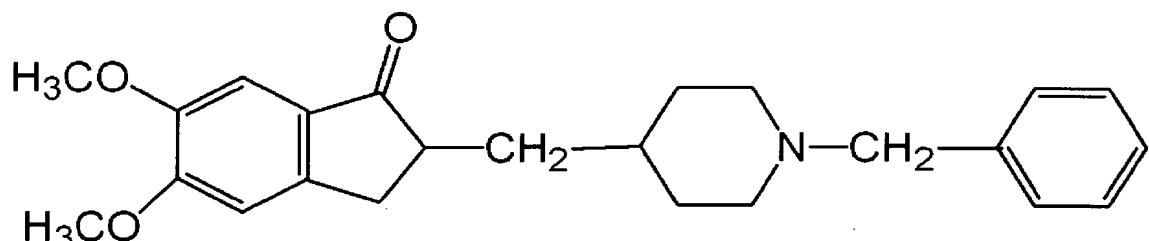
[1] 構造式(III)

[化1]



の化合物[1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデン]メチルピペリジン]を、ラネーニッケル触媒の存在下、接触水素化することを特徴とする、構造式(II)

[化2]

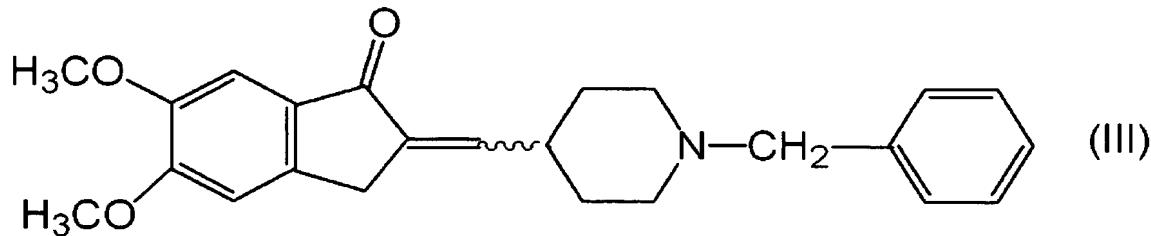


の化合物[1-ベンジル-4-[ (5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン]の製造法。

- [2] 接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、酢酸、酢酸エステル、エーテル、ベンゼン、ヘキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはこれらの混合溶媒である請求項1記載の製造法。
- [3] 接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、酢酸エ斯特ル、トルエン、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒である請求項1または2記載の製造法。
- [4] 接触水素化の反応溶媒が、水、アルコール、テトラヒドロフランまたはこれらの混合溶媒である請求項1ないし3のいずれか1項記載の製造法。
- [5] 接触水素化の反応溶媒が、テトラヒドロフランまたは含水テトラヒドロフランである請求項1ないし4のいずれか1項記載の製造法。
- [6] 接触水素化の反応溶媒が、トルエン、アルコールまたはこれらの混合溶媒である請求項1ないし3のいずれか1項記載の製造法。

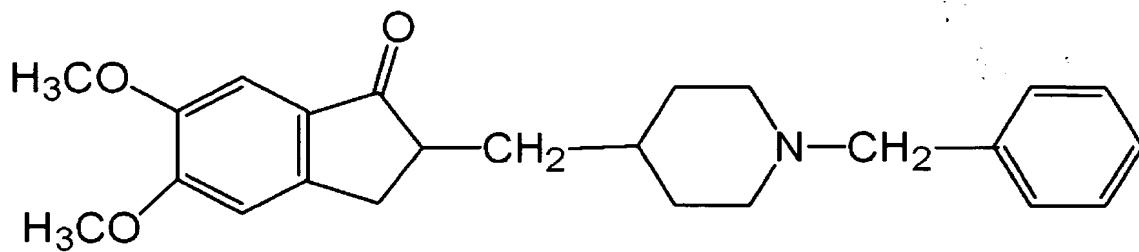
- [7] 接触水素化が0.05—7.0MPaの水素圧である請求項1ないし6のいずれか1項記載の製造法。
- [8] 接触水素化が0.1—1.5MPaの水素圧である請求項1ないし7のいずれか1項記載の製造法。
- [9] 接触水素化が0.5—1.5MPaの水素圧である請求項1ないし8のいずれか1項記載の製造法。
- [10] ラネーニッケル触媒重量比が、構造式(III)の化合物に対して、3ないし30%である請求項1ないし9のいずれか1項記載の製造法。
- [11] ラネーニッケル触媒重量比が、構造式(III)の化合物に対して、5ないし15%である請求項1ないし10のいずれか1項記載の製造法。
- [12] 接触水素化が4ないし60°Cの反応温度で行われることを特徴とする請求項1ないし11のいずれか1項記載の製造法。
- [13] 接触水素化がおよそ4ないし40°Cの反応温度で行われることを特徴とする請求項1ないし12のいずれか1項記載の製造法。
- [14] 接触水素化が10ないし25°Cの反応温度で行われることを特徴とする請求項1ないし13のいずれか1項記載の製造法。
- [15] 構造式(III)

[化3]



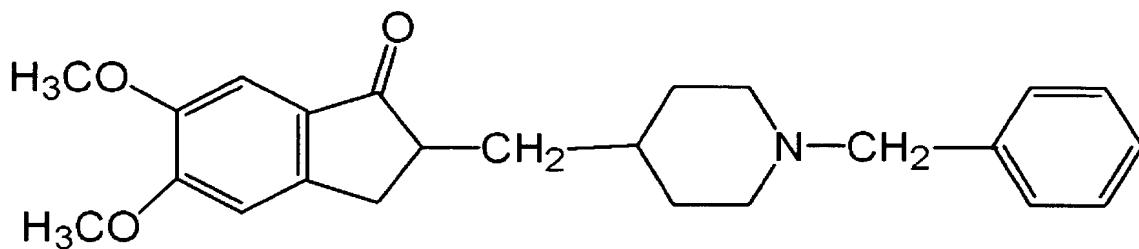
の化合物[1-ベンジル-4-[（5,6-ジメトキシ-1-インダノン）-2-イリデン]メチルピペリジン]を、ラネーニッケル触媒の存在下、接触水素化して構造式(II)

[化4]



の化合物[1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン]とし、次いで塩化水素または塩酸処理することを特徴とする、構造式(I)

[化5]



の化合物[1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン塩酸塩]の製造法。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**